

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平4-8288

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 12 N 9/98  
A 61 K 7/30  
7/50  
9/20  
C 11 D 3/386  
G 02 C 13/00

識別記号

庁内整理番号

E

7823-4B  
7252-4C  
7252-4C  
7624-4C  
7614-4H  
8807-2K

⑭ 公開 平成4年(1992)1月13日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全3頁)

⑮ 発明の名称 酵素含有易崩性錠剤の製造法

⑯ 特 願 平2-111357

⑰ 出 願 平2(1990)4月26日

⑱ 発 明 者 加 藤 精 宏 愛知県西春日井郡西春日町大字九之坪西城屋敷51 天野製薬株式会社中央研究所内

⑲ 出 願 人 天野製薬株式会社 愛知県名古屋市中区錦1丁目2番7号

明 細 書

1. 発明の名称

酵素含有易崩性錠剤の製造法

2. 特許請求の範囲

酵素剤に水溶性結合剤及び湿潤剤を加え、混和して顆粒を形成せしめ、次いで形成した該顆粒に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等を配合し、圧縮成形することにより錠剤化することを特徴とする酵素含有易崩性錠剤の製造法。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、酵素含有易崩性錠剤の製造法に関する。更に詳しくは、酵素剤に水溶性結合剤及び湿潤剤を加え、混和して顆粒を形成せしめ、次いで形成した該顆粒に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等を配合し、圧縮成形することにより錠剤化することを特徴とする酵素含有易崩性錠剤の製造法に関する。

本発明の製造法により製造された酵素含有易崩性錠剤は、水に崩壊し易いため、即効性のある医薬品として医療産業分野で利用され、更には入浴

剤としてあるいは、義歯、眼鏡、浴槽等の洗浄剤の分野でも利用されうる。

〔従来技術〕

酵素含有錠剤の製法として従来、次の2つの方法が行われてきた。即ち、

i) 酵素剤に賦形剤、結合剤、崩壊剤若しくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを顆粒状とした後、滑沢剤などを加え圧縮成形する方法(顆粒圧縮法あるいは間接圧縮法という)。

ii) 酵素剤に賦形剤、結合剤、崩壊剤若しくはその他の適当な添加剤を加えて均等に混和したものを直接圧縮成形する方法(直接圧縮法という)。

〔従来技術の問題点〕

従来、酵素含有錠剤は、顆粒圧縮法あるいは直接圧縮法によって製造されていた。しかし、これらの製造法は主剤である酵素剤と賦形剤、崩壊剤等とを混和して均一化した後、打錠するため、酵素が粉末の粒子のまま錠剤中に均一に分散して、錠剤中で結合剂的に働いてしまい、そのため、従

来の酵素含有錠剤は崩壊性の悪いものとなっていた。

近年、酵素剤をより容易に服用できるようにするため、更には入浴剤としてあるいは義歯、眼鏡、浴槽等の洗浄剤としてより即効性を発揮できるようにするために酵素含有錠剤の易崩化が望まれるようになってきた。

〔問題点を解決するための方法〕

そこで本発明者らは、酵素含有錠剤の製造において従来の製法にとらわれない新しい錠剤製造法を試みた。

即ち、酵素含有錠剤の製造においてあらかじめ酵素剤に水溶性結合剤及び湿潤剤を加えて混和し、顆粒を形成せしめ、次いで該形成した顆粒に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤などを配合し、圧縮成形することにより錠剤化する方法である。本発明の方法においては、酵素は、粉末の粒子ではなく、顆粒状に加工された後に、錠剤製造原料として配合されている。そのため、錠剤中で酵素は均一化されずに分散された状態にあり、もはや結合剤的には

働かないのである。それ故に本発明によって製造される酵素含有錠剤は極めて易崩性にすぐれており、これより目的とする錠剤をはじめて製造することが可能になったのである。

本発明においては、まず酵素を含有する顆粒を形成することが必要である。そのためには、酵素剤に水溶性結合剤及び湿潤剤を加え、混和して通常の顆粒製造法例えば押し出し造粒法、流動層造粒法或いは噴霧乾燥造粒法等で顆粒を形成する。この場合の酵素剤としては、加水分解酵素剤例えば澱粉分解酵素剤、脂肪分解酵素剤、蛋白分解酵素剤等であり、医療用及び洗浄用錠剤の製造に用いられる。

そして水溶性結合剤としては、ソルビトール、蔗糖、ポリエチレングリコール等が用いられ、更に湿潤剤としては水及び／又はエタノールが用いられる。

次に形成された顆粒に賦形剤、崩壊剤、滑沢剤等を配合して圧縮成形することにより酵素含有錠剤を製造する。

使用する賦形剤としては、ブドウ糖、可溶性澱粉、バレイショ澱粉等である。又崩壊剤としては例えばカルボキシメチルセルロースカルシウム等があげられ、更に又滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム等があげられる。

以下に本発明の内容を試験例及び実施例にてより具体的に説明する。

#### 試験例1 本発明法と従来法との比較

蛋白分解酵素剤（プロテアーゼ「アマノ」P、天野製薬社製）5.50kgに、ソルビトール1.10kgを結合剤とし、水5.17ℓを湿潤剤としてそれぞれ加え、混和して流動層造粒法により顆粒を製造した。次いで顆粒を篩過して60号篩通過区分、60号篩残留でかつ30号篩通過区分及び30号篩残留区分の3つの区分に篩い分けした。そしてそれらの3区分の各顆粒200gずつに対しブドウ糖480g、結晶セルロース300g、カルボキシメチルセルロースカルシウム150g、ステアリン酸マグネシウム5gをそれぞれ配合し、圧縮成形することにより本発明の錠剤（直径9.5mm、400mg）A、B、Cを

製造した。

一方、蛋白分解酵素剤200gにブドウ糖480g、結晶セルロース300g、カルボキシメチルセルロースカルシウム150g、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて均等に混和したものを顆粒状とした後、圧縮成形する顆粒圧縮法（従来法1）で錠剤Dを製造するとともに、更に蛋白分解酵素剤200gにブドウ糖480g、結晶セルロース300g、カルボキシメチルセルロースカルシウム150g、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて混和し、粉末直接打錠法（従来法2）で錠剤Eを製造した。

各錠剤A～Eのそれぞれについて硬度と崩壊時間を調べた。その結果は第1表に示される。

（以下余白）

第 1 表

錠 剤	本 発 明 方 法			従来法1	従来法2
	A	B	C	D	E
顆粒の粒度*	30号篩残留	30号篩通過 60号篩残留	60号篩通過		
硬度(kg/cm <sup>2</sup> )	7.2	7.9	7.5	8.2	8.0
崩壊時間** (分、秒)	0' 28"	0' 32"	1' 14"	16' 0"	4' 10"

\*日局の篩により分画した。

\*\*日局の試験法によった。

第1表より明らかなように、本発明の方法で製造された錠剤A、B、Cは従来法1及び2のいずれの方法で製造された錠剤D、Eと比較しても崩壊時間が著しく短縮されていることがわかる。そして更に本発明の方法で製造された錠剤においてもその配合成分である顆粒の粒度が大きくなればなるほどより崩壊性がすぐれていることがわかる。

実施例 1

ソルビトール68gを結合剤、水40ml及びエタノール

ール 157mlを湿潤剤として、澱粉消化酵素剤 270g、脂肪消化酵素剤45g、蛋白消化酵素剤90gを押出法により顆粒とし、次いで篩過して30号篩通過かつ60号篩残留区分を集め、これにブドウ糖 510g、結晶セルロース 410g、カルボキシメチルセルロースカルシウム20g、ステアリン酸マグネシウム7gを加えてよく混和し、直径9.5mm、重さ400mgに打錠し、易崩性の錠剤を得た(硬度9.2kg、崩壊時間42秒)。本品は消化酵素剤用として使用される。

実施例 2

アミラーゼ60g、プロテアーゼ50g、デキストラナーゼ90gにソルビトール34gを結合剤、水20ml及びエタノール78mlを湿潤剤として加え、湿式押出法により顆粒とし、次いで顆粒を篩過して30号篩残留区分を集め、これにバレイショ澱粉 480g、結晶セルロース 300g、カルボキシメチルセルロースカルシウム 150g、ステアリン酸マグネシウム5gを加えて混和し、直径6mm、重さ150mgの錠剤とした(硬度5.9kg、崩壊時間17秒)。

本品は義歯洗浄用に使用される。

実施例 3

プロテアーゼ 4.0kg、リパーゼ 3.5kgをポリエチレングリコール6000 0.349kgを結合剤、水7ℓを湿潤剤として流動層法により顆粒とし、次いで顆粒を篩過して30号篩通過かつ60号篩残留区分を集め、これに可溶性澱粉30kg、結晶セルロース30kg、カルボキシメチルセルロースカルシウム10kg、ステアリン酸マグネシウム3kgを加えて混和し、直径20mm、2gの錠剤とした(硬度7.2kg、崩壊時間33秒)。本品は浴槽洗浄剤用として使用される。

〔発明の効果〕

本発明の製造法により製造された酵素含有易崩性錠剤は、水に崩壊し易いため、即効性のある医薬品として医療産業分野で利用され、更には入浴剤としてあるいは義歯、眼鏡、浴槽等の洗浄剤の分野でも利用されうる。

特許出願人 天野製菓株式会社